

学位授与番号	甲第 1658 号
学位授与年月日	平成 16 年 12 月 31 日
氏 名	馬 淵 智 仁
学位論文題目	PRKAR 1 A gene mutation in patients with Cardiac myxoma (心臓粘液腫における PRKAR 1 A 遺伝子変異)
論文審査委員	主 査 教 授 中 尾 眞 二 副 査 教 授 金 子 周 一 教 授 渡 邊 剛

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

心臓粘液腫は原因不明の比較的稀な疾患で、約 10%は家族性に発生する。家族性心臓粘液腫の中には内分泌腫瘍や皮膚色素沈着を合併するものがあり、Carney complex と呼ばれている。近年、Carney complex は常染色体優性遺伝の遺伝形式を示す多発性腫瘍症候群で、プロテインキナーゼ A の調節サブユニット (タイプ 1  $\alpha$ ) をコードする *PRKARIA* 遺伝子が原因遺伝子の一つであると報告された。この遺伝子変異は家族性心臓粘液腫例でも同定・報告され、心臓粘液腫と *PRKARIA* 遺伝子との関連が示唆されるが、この関係についてはいまだ不明である。そこで本研究では、家族性および孤発性心臓粘液腫例 7 例 (男性 3 例、女性 4 例) を対象として *PRKARIA* 遺伝子解析を行い、両者の関連性を検討した。患者から同意を得たのち、PCR-SSCP 法および直接塩基配列決定法により遺伝子変異の有無を検討した。結果は以下のように要約される。

1. 男性例のうち 2 例は父子関係にあり、家族性心臓粘液腫例であった。家族性心臓粘液腫例の父子のうち、発端者の 16 歳男性は心臓粘液腫と皮膚色素沈着および下垂体性巨人症を合併しており、Carney complex と診断された。さらにその父も心臓粘液腫と皮膚色素沈着を合併しており、Carney complex と診断された。一方、他の 5 例は心臓粘液腫以外に皮膚色素沈着や内分泌腫瘍といった合併症は認められず、孤発性心臓粘液腫例であった。
2. Carney complex である 16 歳男性に対し *PRKARIA* 遺伝子解析を施行した結果、exon4A にこれまでに報告のない新しい遺伝子変異である 494deletionTG が同定された。さらに制限酵素 *Bsm*I を用いて RFLP 法を施行した結果、その父にも同じ遺伝子変異が同定された。臨床的に異常を認めない母および兄にはこの遺伝子変異は認められず、正常コントロール 100 例においてもこの遺伝子変異は認められなかった。
3. 孤発性心臓粘液腫例では、1 例も *PRKARIA* 遺伝子変異は同定されなかった。

以上、本研究は家族性心臓粘液腫患者の *PRKARIA* 遺伝子において新しい変異を同定すると同時に、孤発性心臓粘液腫では *PRKARIA* 以外の遺伝子異常が発症に関与していることを示唆したものであり、心臓粘液腫の病因に関して分子遺伝学的見知から新知見をもたらした学位に値する研究と評価された。